



## Diacetilmorfina vs metadone per il trattamento della dipendenza da oppioidi

**Data** 04 maggio 2010  
**Categoria** psichiatria\_psicologia

la diacetilmorfina si è dimostrata più efficace del metadone nel trattamento della dipendenza da oppioidi, che comunque rimane, sulla base delle linee guida, il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti per il maggior rischio di overdose e convulsioni associato con la diacetilmorfina.

La terapia sostitutiva con metadone si è dimostrata capace di ridurre i rischi maggiori associati alla dipendenza non trattata da oppioidi in quei pazienti che si sottopongono volontariamente al trattamento e che persistono in esso con successo. Tuttavia, il 15-25% delle persone con livelli di dipendenza più elevati non hanno una buona risposta a questo trattamento. Studi europei hanno suggerito che la diacetilmorfina possa essere efficace come trattamento di mantenimento in questi pazienti (van den Brink W et al., BMJ 2003, 327: 310; Rehm J et al., Lancet 2001, 358: 1417-23; March JC et al., J subst Abuse Treat 2006, 31: 203-11, Haasen C et al., Br J Psychiatry 2007; 191: 55-62).

Per valutare questa possibilità in Nord America, lo studio NAOMI, di fase 3, randomizzato, controllato, in aperto, ha confrontato diacetilmorfina ev e metadone per os.

A causa dell'impossibilità di condurre lo studio negli Stati Uniti, i pazienti, tra il Marzo 2005 e il Luglio 2008, sono stati reclutati nel solo Canada (Montreal, Quebec, Vancouver, British Columbia). Criteri di inclusione erano: dipendenza da oppioidi (almeno 3 dei 7 criteri elencati nel DSM IV, inclusi tolleranza e crisi di astinenza); età > 25 anni; uso di oppioidi da almeno 5 anni; somministrazione giornaliera di oppioidi ev; nessuna variazione della città di residenza per almeno 1 anno; un minimo di 2 precedenti trattamenti per la dipendenza da oppioidi e almeno un tentativo di trattamento di mantenimento con metadone > 60 mg/die per almeno 30 giorni su 40 di terapia. I partecipanti non dovevano aver ricevuto una terapia di mantenimento con metadone negli ultimi 6 mesi, non dovevano avere gravi condizioni mediche o psichiche che costituissero controindicazione alla diacetilmorfina, non dovevano avere pendenze penali che comportassero l'incarcerazione nel periodo dello studio; inoltre, erano escluse le donne in gravidanza.

I 251 pazienti arruolati sono stati randomizzati, stratificati in accordo al centro e al numero precedente di trattamenti con metadone (2 vs 3), in rapporto 45: 45: 10 a ricevere diacetilmorfina ev (n=115), metadone per os (n=111) o idromorfone ev (n=25) in cieco per validare, attraverso la ricerca nelle urine, l'uso di eroina riferito dal paziente. La diacetilmorfina è stata usata dal paziente per autosomministrazione nella struttura di riferimento fino a 3 volte/die per un massimo di 1000 mg/die, mentre il metadone, somministrato in accordo alle linee guida, è stato dispensato su base giornaliera. Il trattamento ha avuto una durata di 12 mesi, cui è seguito, nei pazienti che continuavano ad assumere i farmaci per via iniettiva, un periodo di 3 mesi in cui il dosaggio è stato progressivamente ridotto per poi trasferire gli stessi pazienti al mantenimento metadonico. Le valutazioni sono state effettuate al basale e a 3, 6, 9, 12 mesi. L'outcome primario è stato il mantenimento a 12 mesi nel programma di trattamento, definito come l'assunzione dei farmaci in studio per almeno 10 dei 14 giorni prima della valutazione a 12 mesi o la conferma di mantenimento in ogni altro programma di trattamento o l'astinenza dagli oppioidi in questo periodo. L'outcome secondario è stato la riduzione nel consumo di illecit-drugs o di altre attività illegali. I pazienti sono stati considerati responsivi a 12 mesi se avevano un miglioramento di almeno il 20% dal basale dell'European Addiction Severity Index. Gli eventi avversi gravi si riferivano al follow-up e ai 3 mesi del periodo di transizione.

I gruppi erano simili per caratteristiche demografiche ed anamnestiche. Nel complesso, i pazienti hanno ricevuto una media di 2 somministrazioni/die di diacetilmorfina per un totale di 89924 iniezioni. Il dosaggio giornaliero medio è stato di 392,3 mg per la diacetilmorfina da sola, 96,0 mg per il metadone, e di 365,5 mg di diacetilmorfina + 34,0 mg di metadone nei 30 pazienti in cui i farmaci sono stati co-somministrati (numero medio di giorni di co-somministrazione 210). L'outcome primario è stato raggiunto dal 95,2% dei partecipanti. La percentuale di mantenimento del trattamento è stata dell'87,8% per la diacetilmorfina vs il 54,1% per il metadone (rate ratio 1,62; 95% CI 1,35-1,95; p<0,001). Il 20% dei pazienti assegnati a diacetilmorfina sono passati a metadone. La riduzione dell'uso di illecit-drugs o di altre attività illecite è stata del 67,0% nel gruppo diacetilmorfina vs 47,7% in quello metadone (rate ratio 1,40; 95%CI 1,11-1,77; p=0,004). Il numero medio di giorni di uso di eroina si è ridotto da 26,6 a 5,3 e da 27,4 a 12 rispettivamente nei gruppi diacetilmorfina e metadone (p<0,001), mentre quello di cocaina non è variato significativamente in nessuno dei due gruppi. La spesa media mensile per le illecit-drugs è passata da 1200\$ a 320\$ nel gruppo diacetilmorfina e 400\$ in quello metadone. La percentuale di mantenimento e di risposta nel gruppo idromorfone è stata rispettivamente dell'88% e del 64%. Nessuno dei campioni di urine raccolti è risultato positivo per la 6-monoacetilmorfina o la morfina.

Sono stati riportati 79 eventi avversi gravi in 54 pazienti: 18 che avevano assunto metadone, 51 diacetilmorfina e 10 idromorfone. Gli eventi avversi gravi più frequenti associati alla diacetilmorfina sono stati overdose (n=10) e convulsioni (n=6). Sette dei 10 pazienti a cui è stato necessario somministrare naloxone hanno dichiarato di aver assunto altri farmaci quali benzodiazepine o cocaina.

In conclusione, la diacetilmorfina si è dimostrata più efficace del metadone, che comunque rimane, sulla base delle linee guida, il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti. Tuttavia, nei pazienti che non traggono beneficio dal metadone, l'uso della diacetilmorfina sembra sicuro ed efficace. Gli autori sottolineano però che, a causa del rischio di overdose e convulsioni, la terapia di mantenimento con diacetilmorfina dovrebbe essere dispensata in ambienti in cui è disponibile un pronto intervento medico.



## Commento

L'editoriale di accompagnamento, a cura di V Berridge, sottolinea come il trattamento della dipendenza sia un problema controverso. La prescrizione di eroina, riconosciuta in alcuni paesi europei come il trattamento ottimale nei pazienti in cui il metadone non è efficace, è rigidamente controllata e alcuni si chiedono se un approccio meno restrittivo e più clinico possa fare la differenza nella percentuale di utilizzatori di pazienti trattati con eroina. L'editorialista sottolinea anche, con un breve excursus storico, come l'eroina negli anni '20 fosse il farmaco di elezione per il trattamento delle dipendenze in molti Stati. Si differenziano, in questo contesto, gli Stati Uniti, dove l'uso di eroina è stato proibito prima della Grande Guerra con l'implementazione del 1914 Harrison Narcotics Act. Pertanto, l'editorialista afferma che il maggiore impatto di questo articolo non è tanto sulle proprietà intrinseche del farmaco, quanto sulle differenze nazionali nell'uso e nella prescrizione di eroina.

**Dottorssa Arianna Carolina Rosa**

## Riferimentibibliografici

Oviedo-Joekes E. et al., Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. NEJM 2009; 361: 777-86.

Berridge V. Heroin prescription and history. NEJM 2009; 361: 820-21

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php/](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/)[/url]